

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1910

THÈSE

N° 296

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

J.-Michel LEGROS

Né à Limoges le 7 décembre 1882

Pharmacien de 1^{re} classe

Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Paris

L'ACIDE URIQUE

Sa Formation et sa Destruction par les Organes

Président : M. ROGER, professeur.

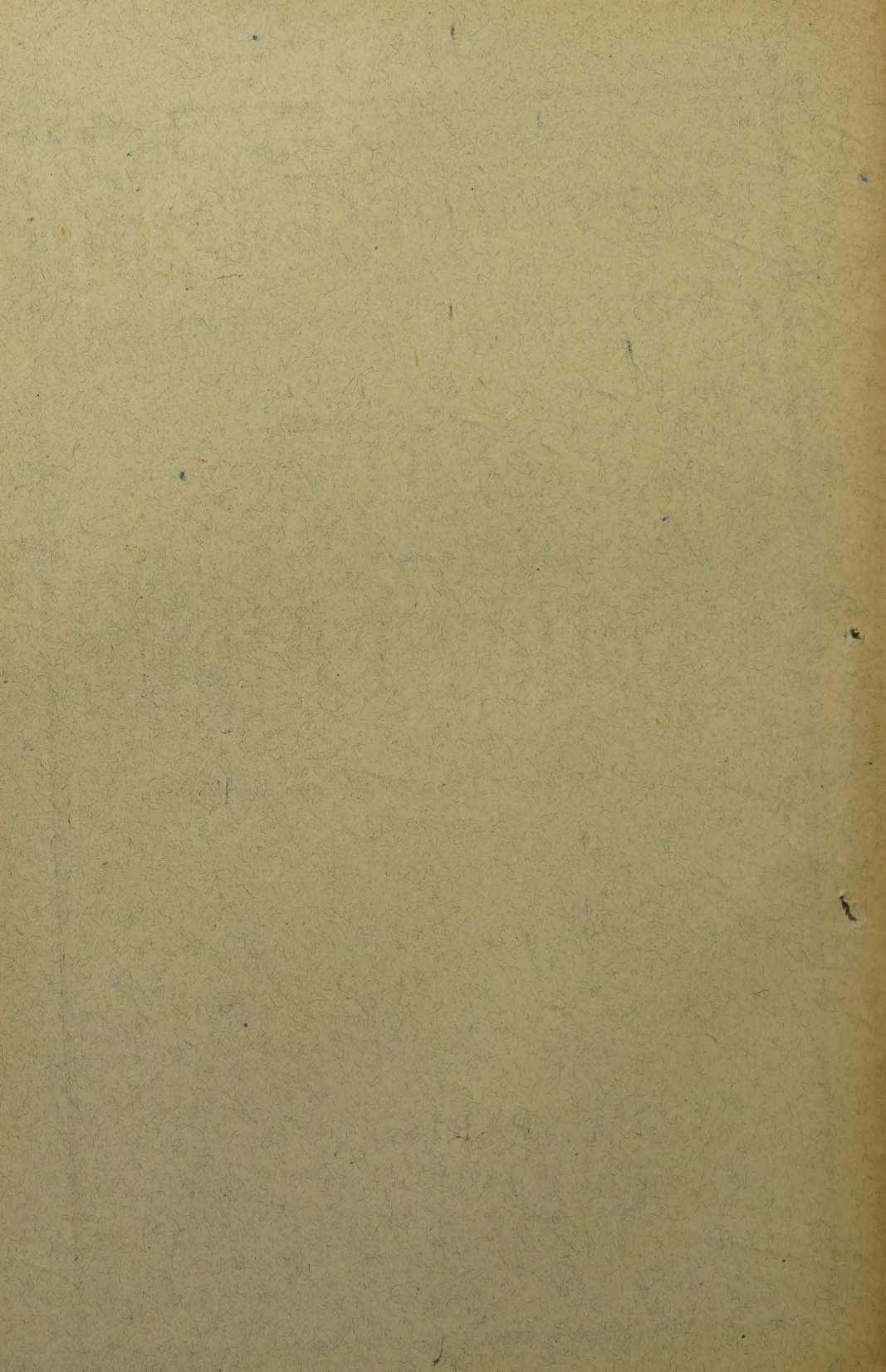
PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, Editeurs

15, Rue Racine, 15

1910



296

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1910

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

J.-Michel LEGROS

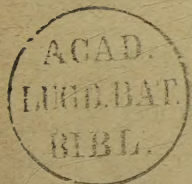
Né à Limoges le 7 décembre 1882

Pharmacien de 1^{re} classe

Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Paris

L'ACIDE URIQUE

Sa Formation et sa Destruction par les Organes



Président: M. ROGER, professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie} Editeurs

15, Rue Racine, 15

1910

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN	M. LANDOUZY
PROFESSEURS	MM.
Anatomie.	NICOLAS
Physiologie.	Ch. RICHET
Physique médicale.	GARIEL
Chimie organique et Chimie générale.	GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales.	ACHARD
Pathologie médicale.	WIDAL
Pathologie chirurgicale.	DEJERINE
Anatomie pathologique.	LANNELONGUE
Histologie.	PIERRE MARIE
Opérations et appareils.	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale.	HARTMANN
Thérapeutique.	POUCHET
Hygiène.	GILBERT
Médecine légale.	CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	THOINOT
Pathologie expérimentale et comparée.	CHAUFFARD
	ROGER
	HAYEM
Clinique médicale.	DIEULAFOY
	DEBOVE
	LANDOUZY
	HUTINEL
Maladies des enfants.	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	GILBERT BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux.	RAYMOND
	DELBET
Clinique chirurgicale.	QUENU
	RECLUS
	SEGOND
Clinique ophtalmologique.	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	ALBARRAN
	BAR
Clinique d'accouchements.	PINARD
	RIBEMONT-DESSAIGNES
	POZZI
Clinique gynécologique.	KIRMISSON
Clinique chirurgicale infantile.	ALBERT ROBIN
Clinique thérapeutique.	

Agrégés en exercice

MM.

AUVRAY	CUNEO	LAUNOIS	NOBECOURT
BALTHAZARD	DEMELIN	LECENE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BEZANÇON (F.)	DUVAL (P.)	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	LOEPER	RENON
BROCA (A.)	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL
CARNOT	JEANSELME	MARION	SICARD
CASTAIGNE	JOUSSET (A.)	MORESTIN	ZIMMERN
CLAUDE	LABBE (M.)	MULON	
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'en tend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MA GRAND'MÈRE

A MES FRÈRES ET SŒURS

A MES PARENTS ET A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER

Médecin des Hôpitaux

AVANT-PROPOS

En entreprenant le présent travail, notre intention n'est point de refaire l'étude complète de l'acide urique et d'envisager sous leurs diverses formes les phénomènes morbides auxquels il donne lieu. Car si la fortune récente de ce composé purique date seulement de ces dernières années, son importance, son importance primordiale en pathologie a déjà incité de nombreux auteurs à l'étudier et les découvertes incessantes dont il est objet en font un corps assez bien connu à l'heure actuelle. Aussi, dans ce champ déjà très vaste bornerons-nous notre étude au côté de la question qui nous a paru le plus intéressant parce que le moins bien connu, et laissant volontairement aux traités de pathologie ou de thérapeutique tout ce qui concerne les affections uriques et leur traitement, nous nous efforcerons de mettre en lumière le mode de formation de l'acide urique dans les organes, et aussi la propriété qu'ont, en outre, ces derniers, de le détruire.

Un chapitre d'exposé chimique nous permettra de comprendre comment il dérive des nucléoprotéides par oxydation des bases puriques. Nous dirons ensuite sous l'influence de quels processus fermentatifs ce

phénomène s'opère dans l'organisme, et enfin après avoir envisagé les variations de l'excrétion urique, nous terminerons par la discussion des idées nouvelles sur son mode de destruction en y joignant l'apport modeste de nos recherches personnelles sur le ferment uricolytique.

Mais auparavant, nous tenons à nous acquitter d'une dette de reconnaissance en priant tous nos maîtres dans les Hôpitaux de trouver ici l'assurance de notre vivegratit ude.

A l'hôpital de Limoges, où une année d'externat et deux d'internat nous ont permis d'acquérir les premiers principes de médecine et de chirurgie qui furent la base de notre éducation médicale, nous fûmes successivement l'élève de MM. les D^{rs} Thouvenet, Raymond, Boulland et Périgord. A eux tous ainsi qu'à MM. Decazals et Vouzelle nous adressons nos bien sincères remerciements. Nous y joignons un souvenir ému à la mémoire des regrettés D^{rs} Chénieux, ancien directeur de l'Ecole de Médecine et de Pharmacie, et J. Lemaistre professeur d'anatomie.

A Paris, trois années d'internat en pharmacie à l'hôpital Lariboisière, nous ont permis de trouver auprès de M. le D^r Patein, pharmacien-chef de l'hôpital, ainsi qu'auprès des chefs de tous les services qu'il nous a été utile de fréquenter pour compléter nos études médicales, un excellent accueil. Nous remercions tout spécialement M. le professeur agrégé Bonnaire, accoucheur des hôpitaux, de la bonne grâce avec laquelle il nous a toujours accueilli à la Maternité.

M. le professeur agrégé Lœper, médecin des Hôpitaux a bien voulu nous guider dans le choix de ce travail et nous éclairer de ses conseils; qu'il veuille bien trouver dans cette étude, l'hommage de notre gratitude.

M. le professeur agrégé Marion, chirurgien des hôpitaux, a été pour nous pendant deux ans, un maître dont la sollicitude à notre égard nous a toujours vivement touché. Nous avons puisé aux sources de son enseignement clair et précis, les excellents principes qui nous serviront de guide au cours de notre carrière. A lui tout spécialement, nous adressons l'assurance de notre profonde reconnaissance.

L'ACIDE URIQUE

SA FORMATION ET SA DESTRUCTION PAR LES ORGANES

HISTORIQUE

Connu depuis une antiquité reculée sous la forme de sable urinaire, *l'acide urique* a été isolé pour la première fois de l'urine par Scheele en 1776. A la même époque, Bergmann l'extrayait des calculs urinaires. Il fut étudié par Foucroy en 1793, d'abord sous le nom *d'acide lithique* et ensuite sous celui *d'acide urique* universellement adopté depuis. Plus tard, en 1805, ce même auteur, en collaboration avec Vauquelin, le découvrait en abondance dans les excréments des oiseaux. L'étude en fut reprise en 1838 par Liebig et Wöhler qui parvinrent à isoler quelques-uns des produits de sa décomposition et en particulier à identifier *l'allantoïne*, puis par Baeyer et de nombreux chimistes.

C'est en 1875 qu'en fut donnée par Médicus, à la suite des travaux de Strecker, la formule de constitution actuellement adoptée. Elle fut confirmée par

E. Fischer en 1882 et par Behrend et Roosen en 1885.

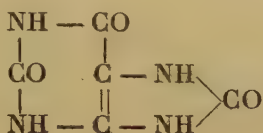
La première synthèse de l'acide urique est due à Horbaczewski qui l'obtint en 1882 en faisant agir à 200-230 degrés et en vase clos, le *glycocolle* ou *acide amino-acétique* sur l'*urée*. Il obtint un résultat analogue à l'aide de l'*acide trichloracétique* et de l'*urée*.

Plusieurs autres synthèses ont été obtenues depuis par Behrend et Roosen en 1888, Fischer et Arch en 1895, Traube en 1900.

Mais c'est à Fischer qu'est due la découverte des relations étroites qui existent entre l'acide urique et l'ensemble des corps désignés par cet auteur sous le nom de *bases puriques* et dont plusieurs, telles que la *xanthine* découverte en 1817 par Marcet, dans les fumiers; la *guanine* isolée en 1845, par Ungar, du guano; l'*hypoxanthine*, la *monométhylxanthine*, l'*adénine*, étaient déjà connues, mais dont on ignorait la commune origine due à l'oxydation de la *purine* ou à ses combinaisons aminées ou méthylées,

CHIMIE

L'*acide urique* ou *trioxypurine* 2. 6.8, répond à la formule $C^5H^4N^4O^3 = 168$ ou



Il existe chez l'homme dans l'urine et les calculs urinaires, dans le sang, dans les dépôts articulaires de la goutte et dans tous les organes comme nous le verrons par la suite ; chez les animaux, dans l'urine de tous les carnivores, dans les excréments des oiseaux, des serpents et des insectes, etc... C'est du guano du Pérou qu'on l'extrait habituellement en utilisant sa solubilité dans la potasse et sa presque insolubilité dans l'eau froide. Pour cela, on fait bouillir du guano avec du carbonate de potassium et de la chaux éteinte, et de l'eau en quantité suffisante. Lorsqu'après concentration, la masse est prise en un mélange épais, on l'exprime à la presse et on la décompose par l'acide chlorhydrique. On lave le précipité et pour le purifier on le redissout dans la potasse et l'on recommence à plusieurs reprises le traitement qui vient d'être indiqué.

Ainsi obtenu, l'acide urique se présente sous l'aspect d'une poudre blanche, inodore, composée de cristaux microscopiques de forme très variable, dont le type fondamental est la table rhomboédrique ; mais ils sont généralement transformés par aplatissement des côtés, en tables hexagonales ou en losanges lorsque les angles latéraux sont émoussés. En outre, ces cristaux affectent des groupements très variés.

L'acide urique est très peu soluble dans l'eau. Il faut en effet 14.000 parties de ce véhicule à la température ordinaire pour en dissoudre une partie, et 1.800 parties à 100 degrés. D'après His et Théodore Paul, la solubilité de l'acide urique serait seulement de 1 pour 39.480. Il est insoluble dans l'alcool et dans l'éther, mais il est soluble dans la glycérine, l'acide borique, l'acide phosphorique, les acétates, borates, phosphates, lactates, carbonates et bicarbonates alcalins. Enfin, l'acide sulfurique concentré le dissout également mais l'eau le précipite de cette dissolution.

L'acide urique est précipité intégralement de ses solutions par les sels de cuivre, pour donner un urate cuivreux, et par le nitrate d'argent en présence d'ammoniaque et d'un sel de magnésium pour donner un urate double d'argent et de magnésie bien défini. Ces deux réactions servent de base au dosage de l'acide urique et des bases puriques par les procédés Krüger, Haycraft et Denigès, Salkowski et à leurs nombreuses variantes.

Le permanganate de potasse décompose à froid l'acide urique en *allantoïne* et *acide carbonique*. La cha-

leur le transforme en *acide cyanhydrique*, *acide cyanurique*, *urée* et *ammoniaque* avec un résidu de charbon. L'ébullition prolongée le dédouble en *acide dialurique* et *urée*.

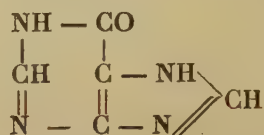
L'acide urique est un acide bibasique faible qui donne par conséquent deux séries de sels : neutres et acides. Les premiers prennent naissance lorsque l'on dissout l'acide urique dans les lessives alcalines ; les sels acides se produisent soit par l'action du gaz carbonique sur une solution de sel neutre, soit par dissolution de l'acide urique dans les carbonates alcalins. L'acide chlorhydrique et l'acide acétique décomposent ces deux séries de sels en donnant des cristaux d'acide urique.

Les urates alcalins sont plus solubles que l'acide lui-même. Arthus, dans ses *Eléments de Chimie physiologique*, indique les chiffres suivants : l'urate neutre de potasse, le plus soluble, se dissout à la température ordinaire dans 40 parties d'eau, celui de soude dans 75 et celui de chaux dans 1.500. Les urates acides, moins solubles que les précédents, le sont dans les proportions suivantes : le biurate de potasse dans 800 parties d'eau, celui de soude dans 1.200 et celui de chaux dans 600. Le biurate d'ammoniaque qui se trouve en abondance dans les excréments des oiseaux et des serpents, cristallise sous forme de fines aiguilles ou de sphères épineuses suivant son degré de pureté. Il dégage de l'ammoniaque gazeux lorsqu'on le traite par la soude et se dissout dans 1.600 parties d'eau. Le plus soluble des biurates est celui de pipérazine qui ne nécessite que 50 parties d'eau à 17 degrés.

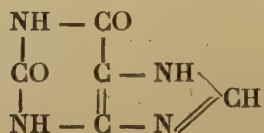
Haig admet, en outre, dans l'action de la soude sur l'acide urique, la formation d'un troisième sel désigné par Roberts sous le nom de *quadriurate*. Ce corps n'est, en réalité, qu'un mélange d'acide urique libre et de biurate en proportions qui ne sont point nettement définies. Par contre, nous avons fréquemment constaté, à la suite de Haig et de Fauvel, la formation d'urate neutre sphérique, autour des cristaux d'acide urique en suspension dans l'eau, lorsqu'on y ajoute de la lessive de soude, et la difficulté qu'il y a ensuite à redissoudre cet urate sphérique par addition de soude. Nous avons, en outre, constaté, au cours de nos recherches sur la présence d'un ferment uricolytique dans les cartilages, que le titre d'une solution d'urate de soude maintenue à l'étuve à 37 degrés diminue progressivement et rapidement, et que cette diminution est déjà perceptible quelques heures après la préparation de la solution. D'où la nécessité de n'utiliser que des liqueurs préparées extemporanément, ou d'employer une liqueur témoin identique à celle en expérience et soumise aux mêmes influences de température, d'aération, etc., et que l'on dose concurremment à celle-ci.

Pour caractériser l'acide urique et les urates on a généralement recours à la réaction dite de la *murexide*. Voici comment on opère : on mélange dans une petite capsule une parcelle du corps à essayer avec quelques gouttes d'acide azotique et l'on chauffe avec précaution pour chasser l'acide. On obtient ainsi un résidu jaune rougeâtre qui passe à la teinte *pourpre* lorsqu'on le soumet à l'action de l'ammoniaque très étendue ou de vapeurs

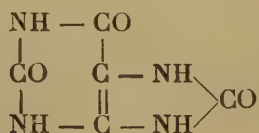
le voir, de ses produits d'oxydation. Le premier d'entre eux est la 6. oxypurine ou *hypoxanthine* :



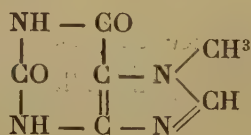
puis viennent la *xanthine* ou dioxypurine 2. 6.



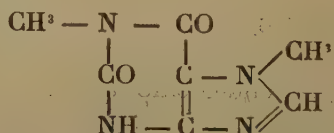
L'acide urique ou trioxypurine 2. 6. 8.



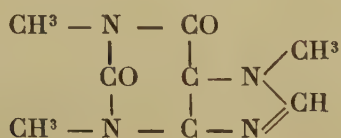
et les dérivés méthylés : la *monométhylxanthine* :



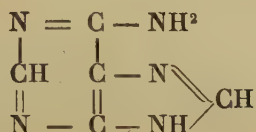
la *diméthylxanthine* ou paraxanthine, théobromine, théophylline :



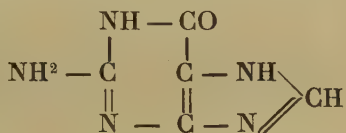
la *triméthylxanthine* ou caféine



et les dérivés aminés tels que l'*adénine* ou aminopurine :



et la *guanine* ou 2 aminoxypurine.



C'est cet ensemble de corps qui constituent les bases puriques éliminées par l'organisme et dont les variations, qui nous sont révélées par leur dosage dans l'urine, jouent un rôle important en pathologie.

Quelle est l'origine de ces bases puriques et plus spécialement de l'acide urique, la plus importante d'entre elles ? C'est ce que nous nous proposons d'étudier dans le prochain chapitre.

ORIGINE DE L'ACIDE URIQUE

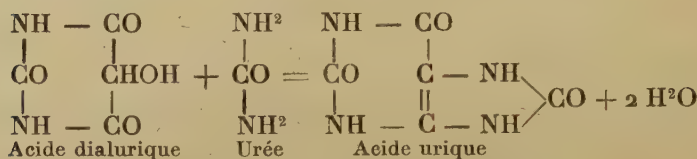
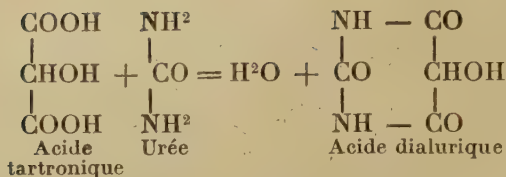
De nombreuses théories ont été proposées successivement pour expliquer la présence de l'acide urique dans l'organisme. Nous allons les passer rapidement en revue :

La plus ancienne et la plus généralement admise consistait à faire de l'acide urique un produit intermédiaire de la décomposition des matières azotées en urée, terme ultime de l'oxydation. Elle faisait jouer un rôle prépondérant au ralentissement des combustions et au défaut d'oxydation. Mais en réalité l'acide urique n'augmente pas dans les maladies où l'oxydation est ralentie par obstacle à l'hématose, et augmente au contraire dans les maladies s'accompagnant de fièvre où les combustions sont exagérées. Il est même intéressant de noter à ce sujet que, d'après Maudel, il existe un rapport entre l'intensité de la fièvre et la quantité de bases puriques excrétées par l'urine et que l'excrétion purique suit précisément une marche parallèle à celle de la température. En outre, si les ophidiens dont les combustions sont lentes, excrètent de l'acide urique en abondance, c'est surtout à l'état d'acide urique que les oiseaux éliminent leur azote et cependant les oxydations organiques sont chez eux plus intenses que chez les mammifères.

Horbaczewski fait provenir la plus grande partie de l'acide urique de la désassimilation de la nucléine des globules blancs. Tout en admettant cette origine J.-S. Gérome attribue à l'hypoxanthine l'origine d'une partie de l'acide urique de l'économie. Il est en cela d'accord avec Krüger et J. Schmidt.

Suivant K. Kowalski et Salaski l'acide urique se produirait aux dépens de l'acétate d'ammoniaque et des sels ammoniacaux des autres acides organiques et de certaines bases hexoniques comme *l'arginine*, bases qui constitueraient d'après Kossel, le noyau des matières albuminoïdes.

Minkowski a démontré que chez les oiseaux qui éliminent presque tout leur azote à l'état d'acide urique, c'est le foie qui produit ce dernier par synthèse. Il a constaté qu'après avoir extirpé le foie à des oies, leur urine ne contenait plus, au lieu d'acide urique, que de l'ammoniaque et de l'acide lactique. Puis Wiener a prouvé qu'en présence d'urée, tous les acides contenant une chaîne de trois atomes de carbone et deux groupes acides sont susceptibles d'être transformés en acide urique par les oiseaux d'après les réactions suivantes : L'acide lactique donnerait par oxydation de *l'acide tartronique* qui se combinerait à une molécule d'urée pour former de *l'acide dialurique*. Ce dernier en s'unissant à une nouvelle molécule d'urée fournirait à son tour l'acide urique.



Puis ces auteurs ont appliqué à l'homme le résultat de leur constatation et admis chez lui la formation synthétique de l'acide urique par le foie. Mais il résulte de cette hypothèse que toutes les causes tendant à augmenter la production d'acide lactique dans l'organisme, et en particulier le travail musculaire, devraient forcément entraîner une augmentation proportionnelle de l'acide urique. Or, il n'en est pas ainsi. Il est de fait que, dès 1896, Lagrange dans sa *Physiologie des Exercices du Corps*, avait signalé l'augmentation importante de l'excrétion urique à la suite d'un travail musculaire intense, chez les sujets à court d'entraînement. Mais nous verrons plus loin pourquoi les dosages faits à cette époque par la méthode de Heintz, sont sujets à caution et loin de prouver, dans le cas présent, une augmentation de l'acide urique dans l'urine à la suite de la fatigue musculaire, montrent simplement qu'il s'y trouve sous une forme spéciale précipitable par l'acide chlorhydrique. En outre, les expériences entreprises par Fauvel à ce sujet et dont nous reparlerons, démontrent que la fatigue musculaire même considérable, malgré

la surproduction d'acide sarcolactique qu'elle entraîne, est sans action sur l'excrétion urique lorsque le régime suivi est exempt de purines et n'a par conséquent pas permis à l'organisme d'en accumuler des réserves. Dans ces conditions, la théorie de Minkowski et de Wiener semble difficilement applicable à l'homme sain.

Des travaux plus récents sont venus éclairer d'un jour nouveau cette intéressante question et démontrer nettement que l'acide urique et les autres bases puriques proviennent comme l'urée de la destruction des matières albuminoïdes, ils ont cependant une origine différente qui est : 1^o la désintégration des *nucléoprotéides* des tissus ; 2^o la désintégration des nucléoprotéides des aliments ; et 3^o l'introduction dans l'organisme de certaines bases puriques telles que la caféine et la théobromine. D'où une double origine endogène et exogène.

Voici en quoi consistent ces nucléoprotéides et comment s'opère leur transformation.

Les *matières protéiques* ou *albumines* sont des substances organiques azotées que l'on rencontre dans les tissus vivants, animaux ou végétaux. De constitution extrêmement complexe, elles doivent leur nom de substances protéiques à leurs transformations les plus diverses sous l'influence des causes les plus variées. Elles possèdent des caractères communs qui affirment leur étroite parenté. Toutes donnent par exemple la réaction du *biuret* due aux groupes amidés de la molécule albuminoïde ; mais elles présentent en outre des caractères propres qui permettent de les grouper en trois grandes classes.

A. — SUBSTANCES PROTÉIQUES NATURELLES

ALBUMINES PROPREMENT DITES : sérine, légumine, lactalbumine, etc.

GLOBULINES : globuline du sérum sanguin, fibrinogène, etc.

B. SUBSTANCES PROTÉIQUES DE TRANSFORMATION

SYNTONINES : qui prennent naissance sous l'action d'un alcali ou d'un acide sur les matières albuminoïdes et ne sont solubles qu'à la faveur de l'acide ou de l'alcali qui les a produites. On les appelle encore acide ou alcali-albumines.

PROTÉOSES : qui résultent de l'action des ferments digestifs sur les matières albuminoïdes ; ce sont les albumoses et les peptones.

C. — PROTÉIDES

FERROPROTÉIDES : hémoglobine.

GLYCOPROTÉIDES qui résultent de la combinaison d'une matière albuminoïde avec un hydrate de carbone. Telle est la mucine.

PHOSPHOPROTÉIDES qui comprennent les :

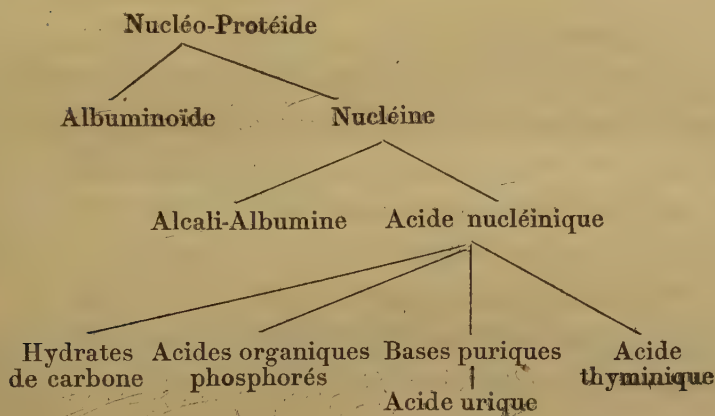
Nucléoprotéides qui résultent de la combinaison d'une matière albuminoïde avec une nucléine ;

Cytoprotéides qui résultent de la combinaison d'une molécule albuminoïde basique avec une cytéine acide. Elles se différencient des nucléoprotéides par leur teneur moindre en phosphore et parce qu'elles ne donnent pas de bases puriques dans leurs produits de dédoublement.

De toute cette série, les *nucléoprotéides* seules nous intéressent : contenues dans les noyaux des cellules, abondantes dans les glandes lymphatiques, le thymus, les amygdales, l'appareil lymphoïde intestinal, ce sont

elles seules en effet qui donnent naissance par leur dégradation aux bases puriques. Mais elles ne peuvent pas fournir indistinctement les différents termes de la série purique, et chacune d'elles ne peut mettre en liberté qu'une seule ou deux de ces bases, en donnant simultanément naissance à un nouveau composé phosphoré plus simple que l'acide nucléinique et qui est l'acide *thyminique*.

Si nous soumettons une nucléoprotéide à la digestion pepsique par exemple, voici le schéma qui représentera cette suite de transformations :



Telle est l'origine réelle de l'acide urique et des bases puriques, actuellement démontrée par les travaux de Fischer, Kossel, Weintraub, Hess et Schmoll.

Il nous reste pour compléter cet exposé à dire quelques mots de l'acide *thyminique* : c'est un corps quaternaire phosphoré qui répond à la formule



donnée par Kossel. On l'a désigné également sous les noms d'acide *thymique* pour rappeler son existence dans le thymus, et d'acide *nucléotiphosphorique*.

Il a été primitivement isolé à l'état de sel de baryum $C_6 H^2 Az^3 P^2 O^{12} Ba$. On le prépare actuellement à l'état pur. Soumis à l'action des acides minéraux à chaud, il donne parmi les produits de son dédoublement de l'acide orthophosphorique et de la thymine ou méthyl 5-dioxy-2-6-pyrimidine. On l'extrait de diverses nucléines et en particulier de celles de la levure de bière. L'acide thyminique se présente sous la forme d'une poudre amorphe, de couleur jaunâtre, brunissant en s'agglomérant sous l'influence de l'humidité. Sa saveur est presque nulle et son odeur faible rappelle celle des peptones.

Insoluble dans l'alcool, l'acide thyminique est très soluble dans l'eau, mais sa solution, faiblement acide, s'altère rapidement. Il ne donne aucune des réactions propres aux substances albuminoïdes ni à l'acide phosphorique dont il est composé.

Mais la propriété la plus intéressante de l'acide thyminique au point de vue physiologique est la suivante : il augmente dans de fortes proportions la solubilité de l'acide urique et possède vis-à-vis de lui un pouvoir dissimulateur en empêchant, partiellement tout au moins, sa précipitation par ses réactifs habituels. Comme nous le développerons plus loin, cette importante constatation a servi de base aux théories nouvellement émises pour expliquer la présence en proportion notable de l'acide urique, corps presque insoluble par lui-même,

en dissolution dans les liquides biologiques, et consécutivement, à une façon nouvelle d'envisager la pathogénie de la goutte.

Nous venons d'étudier au point de vue chimique ce qu'est l'acide urique, comment il dérive, par oxydation, des bases puriques et comment se forme simultanément à lui l'acide thyminique, corps susceptible de le rendre plus soluble. Nous allons envisager à présent la question au point de vue physiologique.

PRÉSENCE ET FORMATION DE L'ACIDE URIQUE DANS LES ORGANES

L'acide urique existe-t-il dans tous les tissus de l'économie, ou bien se trouve-t-il localisé dans certains organes bien déterminés ?

La question de sa présence dans l'urine ne saurait se poser puisque c'est précisément de ce liquide que Scheele l'a extrait pour la première fois et que sa plus ou moins grande abondance joue un rôle important en clinique. Nous noterons donc simplement ce fait intéressant : l'urine contient en moyenne 0 gr. 50 à 2 grammes d'acide urique par litre et cette proportion peut s'élever à 4 et même 6 grammes par vingt-quatre heures dans certains cas pathologiques. Or il faut à la température du corps environ 8 litres d'eau pour en dissoudre 1 gramme et les urates eux-mêmes, cependant plus solubles, ne sauraient rester en solution dans les proportions ci-dessus indiquées sans la présence d'un corps adjuvant, l'acide thyminique, dont nous avons déjà indiqué la propriété solubilisatrice à son égard.

Depuis longtemps Garrod, dans son *Traité de la Goutte*, avait démontré la présence de l'acide urique dans le sang du gouteux, à l'aide de l'expérience classique qui consiste à verser dans une petite capsule, quelques

grammes de sérum sanguin additionné du dixième de son poids d'acide acétique ou chlorhydrique et à y plonger quelques fils de lin. Au bout de deux jours l'acide urique s'est déposé sur le fil sous forme de cristaux reconnaissables au microscope et faciles à caractériser par la réaction de la murexide.

Mais ce procédé, qui a permis de déceler l'acide urique en quantité plus ou moins grande dans divers sangs pathologiques, perd sa valeur lorsqu'il s'agit de sang normal, ce qui a conduit plusieurs auteurs, en particulier Von Jaksch et Klemperer à nier sa présence dans le sang des sujets sains. Cette conclusion est erronée puisque nous savons désormais que l'acide urique provenant de la dégradation des nucléoprotéides se forme en même temps que l'acide thyminique et que c'est ce dernier qui empêche la précipitation de l'acide urique par l'acide chlorhydrique. Nous ne pouvons donc pas de ce fait nier la présence de l'acide urique dans le sang normal qui, nous le verrons, doit en contenir forcément par suite de sa formation dans les différents organes, mais simplement conclure que c'est l'acide thyminique qui empêche sa précipitation, démontrant ainsi l'inexactitude de la vieille méthode de Garrod. Signalons en outre que de récents travaux de Bechhold et Ziegler nous ont appris que l'acide urique, si peu soluble dans l'eau l'est au contraire davantage dans le sérum sanguin et même à un degré plus élevé que l'urate de soude.

La lymphe qui semble *a priori* devoir contenir des bases puriques, puisque c'est dans le tube gastro-intes-

tinal sous l'influence des sucs gastrique, pancréatique et intestinal que s'opère le dédoublement des substances nucléiniques ingérées, n'en contient cependant jamais ainsi qu'il résulte des expériences récentes de Biberfeld et Schmidt. Ces auteurs voulant se rendre compte de la voie d'absorption des corps puriques d'origine exogène les ont recherchés dans la lymphe du canal thoracique de chats et de chiens soumis alternativement à un régime avec ou sans nucléines et n'en ont trouvé à aucun moment même après absorption d'acide nucléinique. La lymphe ne contient donc pas d'acide urique.

En revanche, nous avons personnellement trouvé 0 gr. 546 par litre d'acide urique et bases puriques, le tout exprimé en acide urique, dans un liquide de ponction pleurale.

Les méthodes histo-chimiques actuelles ont permis d'apprécier avec exactitude la présence et la localisation des corps puriques dans les organes. Tribondeau a décrit dans le rein des reptiles des granules d'urate d'ammonium. Ansen a essayé de favoriser la précipitation de l'acide urique dans le rein de la façon suivante : Il injecte dans l'artère rénale d'un chien une solution de chlorure d'argent ammoniacal puis il chasse l'excès de chlorure d'argent avec du chlorure de sodium, fixe le rein à l'alcool absolu et expose les coupes à la lumière. De cette façon il trouve des granules d'argent réduit dans les *tubuli contorti* et les anses descendantes de Henle. Cette méthode a pour but, d'après l'auteur, de précipiter l'acide urique sous forme d'urate d'argent qui serait

ensuite réduit sous l'action de la lumière. Malheureusement, elle ne répond pas à son but et prouve simplement que le sel d'argent de même que d'autres substances, s'élimine à travers l'épithélium des tubuli contorti.

Ciaccio a proposé récemment une méthode plus précise ; en voici le résumé avec les conclusions de l'auteur : fixation pendant six heures en alcool ou en liquide de Cornoy ; lavage en alcool pendant quelques heures, lavage à l'eau pendant quelques minutes. Immersion des pièces réduites à l'épaisseur de 1 à 2 millimètres pendant un à quatre jours dans un endroit obscur, à la température de 37 à 38 degrés dans la solution suivante : nitrate d'argent 2 grammes ; eau 100 centimètres cubes. On ajoute de l'ammoniaque jusqu'à dissolution du précipité d'abord formé puis quelques gouttes en excès. Lavage des pièces pendant vingt-quatre heures dans une solution d'ammoniaque à 10/o, plusieurs fois renouvelée. Lavage à l'eau distillée puis inclusion par les méthodes habituelles et coloration par le bleu de toluidine. Les corps puriques après ce traitement apparaissent sous forme de granules bruns ou noirs sans qu'on ait besoin d'employer aucun réducteur.

Cette méthode est basée sur deux principes :

- a) Sur la formation d'urate d'argent ;
- b) Sur la propriété qu'ont les corps puriques de réduire la solution d'azotate d'argent ammoniacal.

L'adjonction d'ammoniaque en excès a pour but d'empêcher la précipitation d'autres substances sous l'influence

du nitrate d'argent. Il faut cependant observer que l'adrénaline est également capable de réduire à température peu élevée la solution ammoniacale d'azotate d'argent, mais on peut se débarrasser de cette substance en plongeant les pièces dans l'eau légèrement acidulée avant de les traiter par l'argent.

Les pièces peuvent être directement plongées dans la solution ammoniacale d'argent sans aucune fixation.

Sans être d'une spécificité absolue, cette méthode n'en est pas moins exacte pour la caractérisation des corps puriques. En effet la solution argentique ammoniacale empêche la précipitation des chlorures, sulfates, phosphates et carbonates qui sont éliminés ensuite par les lavages successifs dans l'eau ammoniacale. Les saccharides, outre qu'ils ne réduisent la solution argentique qu'à température élevée sont éliminés par l'immersion des pièces dans l'eau, et nous venons de voir comment on peut se débarrasser de l'adrénaline lorsqu'elle existe. Les principales causes d'erreur sont ainsi évitées.

Grâce à ce procédé, on a pu caractériser les corps puriques chez tous les animaux, dans le rein, le foie, les tissus lymphoïdes, le cœur et l'intestin, et dans le pancréas et les capsules surrénales de quelques-uns d'entre eux.

Dans le rein c'est dans les tubuli contorti et les anses ascendantes de Henle qu'on les rencontre à l'état normal.

Dans le foie, on les observe dans les cellules de Küpfer et les cellules hépatiques.

Dans les organes hématopoïétiques où ils se trouvent

en connexion intime avec les macrophages, ils abondent et plus particulièrement dans la substance médullaire des glandes lymphatiques et dans la pulpe splénique.

Dans l'intestin, on les trouve en faible quantité dans le stroma adénoïde des villosités ; ils sont relativement abondants dans les glandes de Lieberkühn où ils semblent dus à la désagrégation du noyau des éosinophiles.

Dans le cœur, ils sont assez abondants autour du noyau des cellules musculaires.

En résumé, l'acide urique et les bases puriques existent, sauf de rares exceptions, dans tous les tissus de l'économie. Mais où et comment l'acide urique prend-il naissance dans l'organisme ? Cette question est loin d'être élucidée.

A la suite de la théorie de Wiener que nous avons exposée d'autre part, on a attribué au foie le rôle prépondérant dans la production de l'acide urique. Il est bien difficile de conclure ainsi d'une espèce à l'autre car de nombreuses recherches sur ce sujet sont venues démontrer que les foies de tous les animaux ne se comportent pas de la même façon vis-à-vis de l'acide urique. En effet, Schittenhelm a pu isoler du foie de bœuf un ferment susceptible de transformer la guanine en xanthine puis en acide urique en présence d'oxygène, mais en revanche il résulte des expériences d'Askoli, de Chassevant et Richet que les foies de chien et de porc détruisent l'acide urique ; puis plus récemment Schittenhelm a reconnu la même propriété au foie de cheval.

En se basant sur l'absence d'acide urique dans le sang et sa présence dans l'urine, certains auteurs avaient cru pouvoir attribuer au rein humain le rôle de producteur de l'acide urique. Mais cette théorie reposait sur un principe reconnu faux depuis, la prétendue absence d'acide urique dans le sang qui n'est due en réalité qu'à sa combinaison et sa dissimulation par l'acide thyminique. Nous verrons d'autre part que le rein est au contraire le principal organe destructeur de l'acide urique.

De nouvelles recherches de Burian et surtout de Schittenhelm sont venues démontrer que la rate, le poumon, le muscle de bœuf ont la propriété de transformer les bases puriques en acide urique de la façon suivante : la *guanine* est tout d'abord transformée en *xanthine* puis celle-ci s'oxyde pour donner de l'*acide urique*. L'*adénine* est transformée en *hypoxanthine* qui se transforme partiellement à son tour en *xanthine*. L'intestin et le rein jouissent de la même propriété mais dans ce cas, la transformation des bases puriques en acide urique est sous la dépendance des conditions d'oxygénation : sans oxygène, il se forme de la *xanthine* et de l'*hypoxanthine* tandis qu'en présence abondante d'oxygène, il se forme de l'acide urique. Cette transformation des bases puriques est donc soumise à l'action de deux ferments agissant successivement : un ferment *hydrolytique* qui transforme la *guanine* et l'*adénine* en *hypoxanthine* et en *xanthine*, et une *xanthinoxydase* qui transforme l'*hypoxanthine* en *xanthine* et la *xanthine* en acide urique. Schittenhelm a démontré en outre

qu'il n'existe en réalité qu'un seul ferment hydrolytique pour opérer la transformation de la guanine et de l'adénine en hypoxanthine et xanthine et non point une *adénase* et une *guanase* comme le prétendent Jones et ses collaborateurs. Ces ferments n'ont point été isolés à l'état de pureté, mais on peut en obtenir une solution active exempte de nucléoprotéides et de bases puriques, mais contenant néanmoins diverses matières organiques, de la façon suivante : On fait un extrait de l'organe en expérience, on le traite par le sulfate d'ammonium en excès, et après séparation du précipité par filtration, le filtratum contient le ferment.

En résumé, en l'état actuel de nos connaissances sur la question, nous pouvons supposer que chez l'homme, le foie et la rate jouent un rôle prépondérant dans la formation de l'acide urique, mais il est certain que leur rôle n'est pas exclusif et que l'acide urique prend naissance en quantité variable dans tous les tissus.

VARIATION PHYSIOLOGIQUE DE L'EXCRÉTION URIQUE

Pendant fort longtemps on a admis un rapport constant, généralement fixé à $1/40$ entre l'acide urique et l'urée excrétés, et depuis de longues années les différents urologistes se sont ingéniés à établir un coefficient d'excrétion urique spécial à chaque régime, végétarien, mixte ou carné, en attribuant l'augmentation du coefficient à l'augmentation des principes azotés ingérés. Cette hypothèse découlait de la théorie de Liebig considérant l'acide urique comme un produit de désassimilation des éléments azotés. Une telle façon d'envisager la question ne saurait être admise à l'heure actuelle où nous connaissons l'origine réelle de l'acide urique et ce n'est plus à la quantité d'éléments azotés ingérés, mais à celle des purines absorbées qu'il convient de rapporter les variations de l'acide urique excrété. En effet, Lambling signalait en 1904 qu'il n'y avait aucun rapport fixe entre la quantité d'azote total d'une urine et celle de l'acide urique. Par exemple, une urine avec 5 gr. 87 d'azote total contient 0 gr. 456 d'acide urique, tandis qu'une autre avec 20 gr. 08 d'azote total en fournit sensiblement la même quantité, soit 0 gr. 492. Pfeil

et Sœtbeer ont rencontré chez un adulte bien portant une excrétion d'acide urique de 0 gr. 285 par vingt-quatre heures, alors qu'il absorbait une nourriture exempte d'azote, tandis qu'avec une alimentation azotée mais exempte de purines l'excrétion moyenne devenait de 0 gr. 308.

Walker Hall, Burian, Hônes, Pjul et Seathen ont également établi des coefficients d'excrétion de l'acide urique ou des bases puriques d'origine endogène chez des sujets sains soumis à un régime exempt de purines. Les chiffres fournis par chacun concordent sensiblement entre eux et varient de 0 gr. 435 à 0 gr. 606 pour les bases puriques et de 0 gr. 285 à 0 gr. 344 pour l'acide urique seul. Mais ce sont les expériences pratiquées par Fauvel qui, venant corroborer et développer les travaux de Hers et Schmoll, mettent au point cette intéressante question.

L'auteur a commencé par administrer au sujet en expérience un régime strictement exempt de purines pendant un temps suffisamment long, pense-t-il, pour arriver au minimum d'excrétion des purines endogènes, et éviter de voir ses résultats faussés par l'élimination d'acide urique préalablement accumulé dans l'organisme. Puis il a soumis, pendant vingt jours, son sujet à un régime strictement végétal et sans purines, et tous les jours identique. Pour cette période il a obtenu comme moyenne d'excrétion urique par jour :

Purines 0 gr. 406, acide urique 0 gr. 318, urée 11 gr. 18 ; la quantité d'albumine ingérée étant de 39 gr. 10. Ces chiffres sont en concordance complète

avec ceux précédemment fournis par les auteurs que nous venons de citer.

Il résulte de là, qu'en dehors de tout apport extérieur, l'organisme fournit néanmoins, par la désintégration constante des nucléoprotéides de ses noyaux cellulaires, des bases puriques et de l'acide urique ; que cette excrétion urique présente un minimum au-dessous duquel il est impossible de descendre ; que la quantité de purines et d'acide urique endogènes est constante pour un même sujet à condition qu'il suive un régime exempt de purines, sans qu'il y ait lieu de tenir compte de la nature animale ou végétale de ce régime ; que cette quantité est fort peu variable d'un individu à un autre ainsi que le montrent les essais comparatifs de l'auteur, et qu'elle oscille enfin entre 0 gr. 400 et 0 gr. 500 par vingt-quatre heures pour les bases puriques et 0 gr. 280 et 0 gr. 350 pour l'acide urique seul.

Ceci posé, Fauvel étudie l'action des différents aliments sur l'excrétion urique. Pour cela, il remplace dans son précédent régime une partie des aliments par d'autres de teneur connue en purines, tout en ayant soin de conserver sensiblement le même nombre de calories et la même quantité d'albumine.

Il parvient ainsi, tout d'abord, à réfuter l'opinion de Haig et de ses disciples attribuant aux œufs une action sur l'excrétion urique. Fauvel prouve qu'il n'en est rien, ce que permettait d'ailleurs de prévoir la théorie puisque les œufs composés d'albumine vraie et de cytoprotéide ne contiennent point de nucléoprotéides.

Puis il constate que la viande et le poisson, aliments

riches en purines, augmentent énormément l'excrétion xantho-urique ; que la moitié au moins des purines qu'ils contiennent passent dans l'urine ; que cette augmentation est immédiate, porte principalement sur l'acide urique, et qu'elle persiste plusieurs jours après la suppression de la viande indiquant une accumulation urique dans l'organisme avec élimination lente.

Les légumineuses augmentent également l'excrétion urique qui se fait surtout à l'état d'acide urique.

Enfin, en ce qui concerne la théobromine et la caféine, Fauvel expérimentant à l'aide de chocolat et de café pour se placer dans les conditions normales, arrive à la conclusion suivante : Ces deux méthylxanthines n'augmentent pas la quantité d'acide urique excrété, mais on retrouve $\frac{1}{7}$ de la théobromine et $\frac{1}{3}$ de la caféine dans l'urine sous forme de bases puriques.

L'influence du travail musculaire semble jouer un rôle important sur l'excrétion des composés puriques mais comme nous le signalions au début de ce travail, ce rôle a été interprété à tort pendant fort longtemps par suite de l'imperfection des méthodes d'analyse et de la connaissance imparfaite de la nature et de l'origine de l'acide urique.

Lorsqu'un sujet sain est soumis à un exercice musculaire inaccoutumé, l'excrétion de l'acide urique diminue tandis que celle des bases puriques augmente : mais l'excrétion totale ne diffère pas beaucoup de la normale. Ce n'est qu'à la suite de ce travail qu'apparaît une notable augmentation de l'excrétion de l'acide urique.

Puis, lorsque par suite d'un entraînement régulier le sujet s'habitue à un travail donné, les changements observés dans l'excrétion urique deviennent de moins en moins apparents et l'excrétion devient normale.

On explique généralement ce phénomène par la décharge brusque de l'acide urique accumulé dans l'organisme, mais Kennaway objecte à cette théorie le fait suivant : lorsqu'après s'être habitué à un exercice musculaire donné on accomplit un travail musculaire mettant en jeu des muscles différents de ceux agissant dans la première forme de travail, le changement de travail musculaire est suivi d'une augmentation d'excrétion urique. Tout en admettant volontiers avec cet auteur que l'exercice est suivi d'une activité particulièrement intense des processus qui donnent naissance à l'acide urique, son objection ne nous paraît pas bien fondée car le sujet qui, par suite d'un entraînement régulier, s'est habitué à un travail musculaire donné n'en éprouve plus de fatigue et se trouve par conséquent dans des conditions physiologiques normales.

Pour Burian, c'est dans le muscle surtout que se formeraient les purines endogènes et notamment l'hypoxanthine produite en quantité plus grande pendant le travail qu'à l'état de repos. Cette surproduction d'hypoxanthine sous l'influence du travail musculaire suffirait à expliquer l'augmentation de l'excrétion d'acide urique après l'exercice par suite de la transformation de l'hypoxanthine en acide urique par la xantinoxydase contenue dans les organes.

Cette hypothèse est en contradiction formelle avec

les expériences précises de Fauvel qui démontrent clairement que le travail musculaire même considérable n'a aucune action sur l'excrétion urique d'origine endogène. Ce sont donc les corps puriques d'origine exogène qui sont influencés par la fatigue musculaire.

Influence de l'âge. — Pendant les dix ou quinze premiers jours de la vie du nouveau-né, l'excrétion de l'acide urique est ordinairement très abondante ; Horbaczewski l'attribue à une destruction leucocytaire exagérée. Spielberg pense que l'organisme du nouveau-né possède à un degré moindre que celui de l'adulte le pouvoir de détruire l'acide urique ainsi qu'il résulterait de ses dosages faits à la suite d'injections sous-cutanées d'urates. A partir de la troisième semaine et pendant toute la durée de l'allaitement l'excrétion urique devient à peu près constante et sa valeur représente environ 3 o/o de l'azote total urinaire. Puis pendant l'enfance jusqu'à l'âge adulte, l'excrétion purique est soumise comme chez l'adulte à de nombreuses variations qui sont sous la dépendance de l'alimentation.

Pendant la grossesse, d'après Bar, le taux de l'excrétion urique est légèrement augmenté à la fin de la grossesse chez les primipares, cette augmentation coïncidant avec une légère leucocytose. Chez les multipares où la richesse du sang en leucocytes ne diffère pas sensiblement de la normale, l'excrétion urique reste normale. Ciaccio d'autre part signale l'augmentation des corps puriques dans les organes hématopoïétiques pendant la grossesse.

L'influence des médicaments sur l'excrétion urique a

fait l'objet de très nombreux travaux, mais cette étude relevant tout spécialement de la thérapeutique de la goutte et des autres phénomènes morbides résultant de la diathèse urique, nous nous bornerons à signaler rapidement l'action des principaux d'entre eux sans y insister. Nous remarquerons cependant que les alcalins généralement employés pour faciliter et augmenter l'excrétion urique sont loin d'avoir l'efficacité qu'une longue habitude leur attribue. En effet Desfosses a signalé que l'addition de carbonate ou de bicarbonate de soude diminue la solubilité de l'urate et Fauvel d'autre part est arrivé à cette conclusion que chez un sujet soumis à un régime strictement sans purines et dont l'excrétion urique se trouve par ce fait réduite à un minimum d'origine endogène, l'ingestion du bicarbonate de soude ne modifie pas sensiblement cette excrétion urique d'où cette conclusion que le bicarbonate de soude, loin de favoriser l'élimination de l'acide urique, tendrait plutôt à l'entraver.

En ce qui concerne la lithine et ses sels, Haig a démontré que s'ils facilitent *in vitro* la dissolution de l'acide urique, ils agissent dans l'organisme comme de véritables précipitants. La raison en serait que la lithine forme avec le phosphate de soude et le phosphate d'ammoniaque toujours présents dans l'organisme, un phosphate triple presque insoluble.

L'excrétion urique augmente après ingestion d'acide salicylique ou de salicylate de soude et cette augmentation est proportionnellement plus forte en ce qui concerne l'acide urique que le total des purines, mais lorsque

L'on cesse l'administration du salicylate, l'excrétion urique tombe ensuite au-dessous de la normale, et si l'on fait la moyenne de l'augmentation et de la diminution subséquente, on trouve un chiffre peu différent des jours précédents. Le salicylate de soude n'augmente donc pas la production de l'acide urique, mais il en modifie l'excrétion.

L'acide thyminique augmente considérablement l'excrétion urique chez les gouteux mais il a fort peu d'action sur l'excrétion urique chez l'homme sain. Cela s'explique aisément par le fait de la production simultanée et de la combinaison de l'acide urique et l'acide thyminique dans l'organisme sain. L'acide thyminique ingéré ne pouvant entrer en combinaison avec l'acide urique puisque cette combinaison existe déjà, ne peut avoir d'action que sur l'acide urique non combiné ou formé par synthèse dans les cas pathologiques.

L'excrétion urique diminue après injection d'acide phosphorique, d'acide formique, de calomel, de chlorure de calcium, de tanin, d'atropine et de quinine qui d'après Horbaczewski diminuent le nombre des leucocytes.

Il convient d'ajouter que la température semble jouer un rôle dans l'excrétion urique, celle-ci, toutes conditions égales d'ailleurs, étant moindre l'hiver que l'été.

Nous allons examiner à présent la façon dont se comporte l'acide urique dans l'urine suivant son origine endo ou exogène. Cette question présente une importance en clinique puisque mal connue jusqu'à ces dernières années elle a été la cause de nombreuses

erreurs. En effet, avant l'apparition des méthodes de dosage actuelles, le seul procédé permettant d'apprécier la quantité d'acide urique était celui de Heintz ; procédé qui d'ailleurs n'a aucune action sur les bases puriques. Il consiste à additionner l'urine d'acide chlorhydrique, à laisser reposer dans un endroit frais pendant quarante-huit heures, à recueillir les cristaux formés sur un filtre taré et à les peser. Mais tous ceux qui ont employé cette méthode concurremment à d'autres se sont bien vite rendu compte de son infidélité et ont pu constater comme nous-même que l'on obtenait ainsi des résultats tout à fait contradictoires. Souvent une urine ne laisse précipiter par l'acide chlorhydrique aucun cristal d'acide urique, bien qu'elle en contienne cependant puisque l'excrétion endogène ne saurait s'abaisser au-dessous d'un taux minimum d'environ 0 gr. 30 par vingt-quatre heures. En outre, lorsqu'une urine laisse déposer de l'acide urique par addition d'HCl, il ne s'agit jamais que d'une précipitation partielle. C'est encore aux recherches de Fauvel que nous devons l'explication la plus plausible de ces faits que l'auteur rapporte à une simple question d'alimentation.

Lorsqu'un sujet est soumis à un régime exempt de purines, autrement dit, lorsque son excrétion urique est seulement d'origine endogène, l'urine ne laisse pas précipiter d'acide urique sous l'action de l'acide chlorhydrique ; par contre, au régime de la viande, du poisson et des légumineuses que nous savons riches en purines, l'acide urique urinaire précipite abondamment par l'acide chlorhydrique. La théobromine et la caféine

s'éliminant partiellement à l'état de bases puriques mais n'influençant pas l'excrétion de l'acide urique seul n'ont pas non plus d'action sur sa précipitation par HCl. Ajoutons que si l'on chauffe l'urine en l'évaporant simultanément dans le vide, la précipitation est augmentée dans les cas où elle a lieu. A quoi attribuer ces variations ? Il est vraisemblable que dans l'urine, comme dans le sang une partie tout au moins de l'acide urique reste en combinaison avec l'acide thyminique. Il ne saurait de ce fait être précipité par HCl. Mais la rapide altération des solutions d'acide urique ou d'urates semble corroborer l'hypothèse émise par Fauvel admettant en outre de la combinaison urique-thyminique, l'oxydation dans certains cas, de l'acide urique avec formation d'acides uroxamique et oxamique qui ne sont pas eux non plus précipités par HCl ; quoi qu'il en soit, nous pouvons admettre comme démontré à l'heure actuelle que l'acide chlorhydrique n'a aucune action précipitante sur l'acide urique urinaire d'origine endogène et que les résultats obtenus par ce procédé de dosage ne sauraient être acceptés comme exacts.

VARIATION PATHOLOGIQUE DE L'EXCRÉTION URIQUE

Du jour où la formation de l'acide urique par la désintégration des nucléoprotéïdes de l'organismes s'est trouvée démontrée, il était logique de prévoir une augmentation de l'excrétion urique au cours de toutes les affections s'accompagnant de leucocytose, l'hyperproduction des globules blancs et la prolifération anormale du tissu adénoïde s'accompagnant forcément d'une hyperdestruction des éléments cellulaires. Et de fait, l'analyse est venue confirmer cette hypothèse.

C'est dans la leucocythémie que l'on observe les excrétions uriques les plus considérables. Bartels a signalé une excrétion de 4 gr. 20 d'acide urique par vingt-quatre heures et Ebstein 5 gr. 10 pour la même période. Ces observations sont corroborées par les résultats obtenus par Fleischer et Penzoldt en soumettant à une même alimentation un sujet sain et un leucémique : l'élimination d'acide urique est double chez celui-ci de ce qu'elle est chez le premier. Soit 0 gr. 66 et 1 gr. 29.

C'est encore, d'après Dunin et Moraczek, à l'intense destruction des leucocytes qu'il faut attribuer l'augmentation considérable de l'acide urique au moment de la

résolution de l'exsudat dans la pneumonie lobaire, et c'est aussi la seule explication plausible pour expliquer cette même augmentation dans les empoisonnements par le phosphore, l'oxyde de carbone : dans les inflammations et brûlures étendues de la peau ; dans les affections de la rate ; dans la fièvre typhoïde à sa période de début, et d'une façon générale dans la plupart des affections fébriles.

Nous verrons en étudiant la destruction de l'acide urique par les organes que le foie et le rein en transforment normalement une partie, aussi n'est-il pas surprenant de constater dans différentes affections rénales ou hépatiques une augmentation de l'excrétion urique pouvant dépasser 5 grammes par vingt-quatre heures comme dans le cas de cirrhose rapporté par Baftalowski, ou dans la néphrite parenchymateuse chronique.

On a encore signalé l'hypersécrétion urique dans l'anémie pernicieuse, l'épilepsie, la chorée, les migraines, et Blumenthal l'a notée au stade initial de la coqueluche.

Mais de toutes les affections dans lesquelles l'acide urique joue un rôle, la plus intéressante à ce point de vue est sans contredit la goutte.

Depuis l'époque où Sydenham écrivait son magistral traité, la pathogénie de la goutte est restée fort mal connue et il a fallu attendre à ces dernières années pour voir apparaître une conception nouvelle et mieux en rapport avec nos connaissances actuelles sur le rôle joué par l'acide urique dans la diathèse goutteuse, rôle qui est encore loin d'être complètement élucidé.

Après avoir constaté pendant des siècles le phénomène de la rétention urique, nos prédécesseurs s'étaient vus dans l'impuissance de l'expliquer. A l'heure actuelle, plusieurs théories ont été successivement proposées dans ce but, au fur et à mesure des découvertes contemporaines ; mais si chacune d'elles compte ses partisans et ses détracteurs, il n'en est pas moins vrai qu'elles reposent désormais sur des connaissances précises.

Garrod, après avoir démontré la présence de l'acide urique dans le sang du goutteux et fixé les relations qui existent entre l'accès et les dépôts d'urates dans les articulations et les cartilages, voyait là un phénomène de rétention à la suite de lésions organiques qui pouvaient n'être que fonctionnelles mais qui dans la plupart des cas trouvaient leur expression symptomatique dans une albuminurie. Or l'inconstance des lésions rénales dans la goutte est universellement reconnue et prouvée par de nombreuses nécropsies ; mais de plus Schmoll puis Reach et Smith-Jérôme ont démontré que le rein goutteux était capable après injection de nucléines d'excréter une quantité d'acide urique bien supérieure à la normale. L'explication de Garrod ne paraît donc pas admissible, pas plus d'ailleurs que l'hypothèse tendant à expliquer la présence de l'acide urique par une surproduction puisque nous venons de voir que non seulement le rein du goutteux reste perméable à l'acide urique, mais encore qu'il est susceptible de débarrasser l'organisme d'un excès de ce corps par une sécrétion plus abondante. Logiquement, tant

que les reins restent perméables à l'acide urique, une surproduction doit donc se traduire par une augmentation de l'excrétion et non par une rétention.

Pour suppléer à ces théories inadmissibles, Schmoll a proposé la suivante : l'acide urique qui dans l'organisme sain se trouve combiné à l'acide thyminique et circule dans cet état dans le sang, serait dans la goutte formé partiellement par synthèse et pour cette raison n'aurait pas d'acide thyminique à sa disposition, d'où sa présence à l'état précipitable dans le sérum sanguin, et son dépôt, par suite de sa très faible solubilité à l'état libre, dans les articulations.

Nous avons fait remarquer, au sujet de la formation de l'acide urique, que la théorie de Minkowki et de Wiener sur la formation synthétique de l'acide urique par le foie comme cela a lieu chez les oiseaux, ne saurait s'appliquer à l'homme sain. Or, s'il paraît certain à l'heure actuelle, que dans la goutte, l'acide urique déposé dans les organes n'est point uni à l'acide thyminique puisque l'ingestion de ce dernier corps augmente l'excrétion urique et entraîne la diminution ou la disparition des dépôts uratiques, Schmoll n'a nullement démontré de façon certaine sa formation synthétique, et son hypothèse, pour être séduisante, n'en reste pas moins à attendre confirmation par des faits précis. Nous sommes donc encore loin d'une certitude à cet égard.

Reste une théorie touté récente et encore à l'étude qui essaye à son tour d'expliquer la rétention urique dans la diathèse goutteuse : De même que nous avons

reconnu aux différents organes la propriété de transformer les bases puriques en acide urique sous l'influence de deux ferments hydrolisant et oxydant, de même verrons-nous dans la suite de cette étude qu'il existe dans ces mêmes organes ou tout au moins dans certains d'entre eux un autre ferment *uricolytique* celui-là, c'est-à-dire jouissant de la propriété de détruire l'acide urique au fur et à mesure de sa formation en le transformant en acide carbonique et allantoïne, et ce serait à la disparition de cette propriété uricolytique chez le gouteux que l'on pourrait alors rapporter une part des phénomènes caractéristiques de la goutte. Cette hypothèse découle de récentes découvertes que nous allons examiner dans le chapitre suivant.

DESTRUCTION DE L'ACIDE URIQUE

PAR LES ORGANES

Stokvi avait déjà observé en 1860 l'action destructive des tissus sur l'acide urique. Plus tard Brunton et Bokenham reconnaissaient que le foie broyé détruit l'acide urique et forme de l'urée à ses dépens. Puis Burian en faisant une macération de foie de bœuf dans l'eau chloroformée pour étudier la transformation des bases puriques en acide urique obtenait un extrait très actif transformant rapidement l'hypoxanthine et la xanthine en acide urique, mais il s'aperçut en outre que la quantité des bases puriques disparues était beaucoup plus grande que la quantité d'acide urique fourni. A la suite de cette constatation, il ne tarda pas à acquérir la certitude que le foie de bœuf est susceptible de détruire l'acide urique. En remplaçant le foie par du muscle, il parvint à reconnaître la même propriété à ce dernier. Puis de nouveaux essais opérés par Askoli, Wiener, ont prouvé que les foies de chien et de porc détruisent aussi l'acide urique.

A son tour Schittenhelm a recommencé des recherches sur tous les organes de la façon suivante : il fait un suc de presse ou un extrait aqueux de l'organe à

étudier, y ajoute du chloroforme puis une quantité connue de guanine ou d'adénine et laisse à température constante pendant un temps déterminé. Il recherche ensuite ce qui reste ainsi que les substances nouvelles formées. De cette façon l'auteur est parvenu à démontrer comme nous l'avons déjà signalé, la formation de l'acide urique à partir des bases puriques, puis à confirmer les conclusions de Burian au sujet de sa destruction par le muscle et le foie et à reconnaître cette même propriété au rein. Il constate, en outre, que les deux phénomènes ne sont pas absolument simultanés et que la formation d'acide urique est toujours plus intense que sa destruction. Il s'agit donc de deux processus fermentatifs différents, et l'auteur donne au ferment destructeur de l'acide urique le nom de ferment *uricolytique*.

A la suite de ces données, Schittenhelm entreprend de nouvelles expériences dans le but d'isoler le ferment uricolytique. Pour cela, il broie avec du sable 400 à 600 grammes de rein, par exemple, y ajoute la moitié du volume d'eau et secoue à la machine pendant quelques heures. Au magma obtenu, il ajoute une solution saturée d'acétate d'uranyle et un mélange de carbonate et de phosphate de soude jusqu'à réaction alcaline. Il laisse en contact jusqu'à ce qu'il se forme des gros flocons, décante et filtre. Le résidu additionné d'une solution à 0 gr. 2 o/o de carbonate de soude est secoué pendant plusieurs heures, puis laissé au repos pendant douze heures. Après filtration, le filtrat contient le ferment.

Avec cette solution l'auteur a obtenu une destruction rapide d'acide urique. C'est ainsi que 0 gr. 30 d'acide urique ajoutés, à l'état d'urate de soude à 250 centimètres cubes de solution de ferment additionnée de chloroforme et abandonnés pendant trois jours à la température de 40 degrés, sont transformés et qu'on en retrouve seulement 0 gr. 05, soit une diminution de 0 gr. 83 o/o.

Dans d'autres expériences la quantité d'acide urique détruite varie de 90 à 100 o/o.

Le ferment ne dialyse pas, il est détruit à l'ébullition, et aussi au bout de quelques minutes par une température de 80 degrés.

Le rein possède donc au plus haut point la propriété de détruire l'acide urique.

Plus récemment, Marco Almagia a repris cette étude en se servant d'organes de chevaux qu'il broyait finement et ajoutait en poids déterminé à une solution titrée d'urate de soude additionnée de toluol. Le tout était maintenu à l'étuve à 37 degrés et il dosait l'acide urique au bout d'un temps déterminé. Ses conclusions concordent avec celles de ses prédécesseurs et montrent que presque tous les organes du cheval possèdent la propriété de détruire l'acide urique, propriété qui est particulièrement intense pour le foie et les reins.

Tous ces travaux ont été faits à l'aide d'organes d'animaux : Pfeiffer a cherché à se rendre compte de ce qui se passe avec des organes humains et il a fait agir des reins broyés sur des solutions d'acide urique. Il a expérimenté sur les reins de deux hommes n'ayant aucune

maladie du rein ni des échanges alimentaires, il a utilisé parallèlement des reins de porc. Il résulte du tableau suivant que les reins d'homme possèdent à un degré aussi élevé que les reins de porc la propriété de détruire l'acide urique :

Nature de l'organe	Date du prélèvement de l'organe	Quantité d'extrait employé en cc.	Quantité d'acide urique ajouté en gr.	Durée de l'action	Quantité d'acide urique à la fin de l'expérience	Quantité o/o d'acide urique détruit
Reins de porc.	Aussitôt après la mort.....	200	0,1377	4 h.	0,0585	57
Reins de porc.	Aussitôt après la mort.....	200	0	4 h.	0,0114	—
Reins de porc.	Aussitôt après la mort.....	200	0,1446	4 h.	0,0669	54
Reins de porc.	Aussitôt après la mort.....	200	0,1372	4 h.	0,00525	96
Reins d'homme.	12 heures après la mort.....	200	0	0	0,00441	—
Reins d'homme.	12 heures après la mort.....	200	0	4 h.	0,00441	—
Reins d'homme.	12 heures après la mort.....	200	0,1375	4 h.	0,00399	97
Reins d'homme.	15 heures après la mort.....	100	0,1407	4 h.	0,00693	95

Enfin, Battelli et Stern qui donnent le nom d'*uricase* au ferment uricolytique oxydant l'acide urique pour former de l'acide carbonique et de l'allantoïne, l'ont trouvé dans divers organes animaux, mais nient sa présence dans les tissus humains.

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

Désireux de contrôler par nous-même les faits que nous venons d'exposer et qui, à notre connaissance,

n'ont pas été étudiés en France, nous avons entrepris les expériences suivantes :

Vingt-cinq grammes de muscle de veau finement broyés sont mis à macérer pendant trente-six heures dans l'eau chloroformée. Vingt-cinq centimètres cubes de filtratum obtenus au bout de ce temps sont abandonnés à l'étuve à 37 degrés pendant dix jours avec 0 gr. 25 d'acide urique pur soigneusement desséché. Au bout de ce temps, l'acide urique restant est dissous dans un léger excès de lessive de soude, puis le liquide ainsi obtenu est étendu d'eau distillée en quantité suffisante pour obtenir 100 centimètres cubes. Le dosage est pratiqué de la façon suivante par le procédé Ronchèse.

Aux 100 centimètres cubes de la solution ci-dessus, on ajoute 15 centimètres cubes d'ammoniaque et 15 grammes de chlorhydrate d'ammoniaque. On fait dissoudre et on laisse en repos pendant une demi-heure. L'acide urique précipite intégralement à l'état d'urate d'ammoniaque. On le recueille sur un filtre et on le lave avec la solution suivante :

Ammoniaque.....	150 cmc.
Chlorure d'ammonium.....	150 gr.
Eau distillée, quantité suffisante pour...	1.000 gr.

Le précipité ainsi lavé est alors délayé dans 300 centimètres cubes d'eau distillée et dissous par addition ménagée d'acide acétique dilué. On verse alors dans le liquide pour le rendre franchement alcalin, 10 centimètres cubes d'une solution saturée de bicarbonate de potasse et 10 centimètres cubes d'une solution saturée de borate de soude, puis goutte à goutte, à l'aide d'une

burette graduée, de la solution décimale d'iode jusqu'à ce qu'une décoloration moins rapide indique que l'on approche du terme de la réaction. A ce moment, on ajoute quelques centimètres cubes d'eau amidonnée et l'on continue à verser la liqueur iodée jusqu'à coloration franchement bleue. Chaque centimètre cube de la solution décimale d'iode correspond à 0 gr. 0084 d'acide urique. Il convient d'ajouter 0 gr. 01 au chiffre obtenu, rapporté au litre, pour tenir compte de la solubilité de l'urate d'ammoniaque.

Nous avons opéré exactement de même avec des quantités identiques de foie et de rein de veau. Voici les résultats obtenus :

Organes employés	Poids de l'organe	Quantité d'acide urique ajoutée	Durée de l'expérience	Quantité d'ac. urique trouvée à la fin de l'expérience	Diminution
Rein.....	25 gr.	0 gr. 25	10 jours	0 gr. 0618	0 gr. 189
Foie.....	25 gr.	0 gr. 25	10 jours	0 gr. 121	0 gr. 129
Muscle.....	25 gr.	0 gr. 25	10 jours	0 gr. 1705	0 gr. 08

Puis, dans une autre série d'expériences, nous avons cherché à obtenir une solution active du ferment urico-lytique de la façon suivante :

Vingt-cinq grammes des mêmes organes sont mis à macérer pendant vingt-quatre heures dans 25 centimètres cubes d'eau chloroformée. Au bout de ce temps, le filtratum obtenu est précipité par une quantité égale d'alcool absolu.

Le précipité floconneux formé est laissé au repos pendant six heures, puis repris par l'eau distillée. La solution est alors mise à l'étuve à 37 degrés comme précédemment avec 0 gr. 25 d'acide urique et abandonnée pendant dix jours. Même procédé de dosage.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

Organes employés	Volume de la solution de ferment	Quantité d'acide urique ajoutée	Durée de l'expérience	Quantité d'ac. urique trouvée à la fin de l'expérience	Diminution
Rein.....	25 cc.	0 gr. 25	10 jours	0 gr. 1106	0 gr. 139
Foie.....	25 cc.	0 gr. 25	10 jours	0 gr. 137	0 gr. 113
Muscle...	25 cc.	0 gr. 25	10 jours	0 gr. 2328	0 gr. 018

Ces résultats concordent donc avec ceux fournis par les auteurs déjà cités et nous montrent que le rein surtout possède la propriété de détruire l'acide urique, puis viennent le foie et le muscle dont l'action est beaucoup plus faible.

Notre désir eût été d'obtenir des résultats précis non plus avec des organes d'animaux, mais avec des tissus humains, résultats d'un intérêt pratique infiniment supérieur. Malheureusement, l'impossibilité de prélever de tels échantillons aussitôt après la mort, condition primordiale, puisque la fermentation putride viendrait fausser les résultats, nous a empêché de donner suite à ce projet, sauf en ce qui concerne les cartilages.

ACTION DES CARTILAGES SUR L'ACIDE URIQUE

Frappé par la présence d'un ferment uricolytique dans la plupart des organes des animaux, ce qui incite à supposer sa présence chez l'homme, et, d'autre part, en présence de la difficulté d'expliquer de façon satisfaisante le phénomène de la précipitation de l'acide urique au niveau des articulations dans la goutte, nous nous sommes demandé, sur l'avis de M. le professeur agrégé Lœper qui a bien voulu nous éclairer de ses conseils en cette circonstance, si ce ferment uricolytique n'existerait pas dans les cartilages et s'il n'y aurait pas une relation intime entre la disparition chez le gouteux de ce ferment supposé existant chez l'homme sain et la formation de tophus par suite de l'absence, à ce niveau, de leur destructeur habituel.

Telle est l'idée directrice qui nous a guidé dans cette partie de notre travail.

Partant de cette hypothèse, nous avons tenu à nous assurer tout d'abord, si chez l'animal, le cartilage est comme les autres tissus susceptible de détruire l'acide urique. Pour cela, nous avons laissé en contact à l'étuve, des quantités connues de cartilage de veau avec des solutions d'urate de soude additionnées de chloro-

forme. Puis nous avons dosé l'acide urique restant. Nous avons opéré chacun de ces dosages comparativement à un échantillon témoin de la solution d'urate de soude, car, nous le signalions déjà au début de ce travail, nous avons depuis longtemps remarqué que les solutions d'urates ne sont pas stables et que leur titre diminue rapidement.

Nous avons obtenu en employant de 2 à 8 grammes de cartilage pour 100 centimètres cubes de solution d'urate de soude et pour des durées variant de deux à douze jours, des diminutions absolument insignifiantes et ne dépassant pas 0 gr. 05 par litre, pour des solutions titrant de 1 à 2 grammes par litre.

Nous jugeons inutile de donner le détail de ces résultats puisqu'ils ne présentent pas d'intérêt, et nous nous contenterons de conclure que le cartilage de veau ne semble avoir aucune action destructive sur l'acide urique, et que si cette action existe, c'est à un degré tellement faible qu'on ne saurait la comparer à celle des autres tissus.

Nous avons fait alors deux essais sur des cartilages humains et nous sommes parvenu aux mêmes conclusions. Nous avons pu en effet nous procurer à deux reprises, immédiatement après amputation de cuisse, des cartilages semi-lunaires du genou et nous les avons traité par deux procédés différents.

1^o Huit grammes de cartilages semi-lunaires du genou et de fines coupes prélevées sur la surface des condyles sont enfermés dans un nouet de gaze et suspendus dans une éprouvette contenant de l'éther saturé d'eau.

Au bout de six jours de contact, les 5 centimètres cubes de liquide aqueux recueillis après décantation et filtration sont mis à l'étuve à 37 degrés avec 0 gr. 25 d'acide urique. Une semaine après il reste 0 gr. 231 d'acide urique, soit une diminution de 0 gr. 19.

2° Onze grammes de cartilages semi-lunaires du genou et de fines coupes prélevées sur la surface des condyles sont broyés et mis à macérer dans l'eau chloformée. Les 35 centimètres cubes de filtratum obtenus sont mis à l'étuve à 37 degrés avec 0 gr. 25 d'acide urique. Au bout de huit jours il en reste 0 gr. 2402, soit une diminution de 0 gr. 0018.

Il nous semble donc logique de déduire de ces faits que le cartilage, contrairement à d'autres tissus, n'est point capable de détruire de façon sensible l'acide urique, soit parce qu'il ne contient pas de ferment uricolytique, soit parce que ce ferment s'il existe ne trouve pas dans ce tissu les conditions nécessaires à son activité. Cette inaction du cartilage vis-à-vis de l'acide urique concorde d'ailleurs bien avec cette constatation déjà ancienne, que même après la mort, les dépôts uratiques articulaires persistent intacts pendant fort longtemps tandis que des dépôts analogues formés dans le rein, par exemple, disparaissent avec rapidité.

Si le cartilage de l'homme sain n'a aucune action destructive sur l'acide urique, il est de toute évidence que l'hypothèse qui nous a servi de point de départ se trouve détruite par ce fait même. Mais, sans vouloir rien conclure catégoriquement d'un nombre aussi restreint d'expériences, nous ferons cependant les remarques

suivantes : Le cartilage et, d'une façon plus générale, l'ensemble du tissu conjonctif de l'organisme constitue un appareil d'une vitalité très restreinte par suite de sa structure d'abord, et ensuite à cause de la faible intensité de la circulation sanguine à ce niveau.

C'est en outre le tissu le moins riche en principes minéraux. Il n'est donc pas surprenant que les phénomènes de fermentation diverses si fréquents et si intenses dans les autres tissus, soient ici réduits à un minimum.

D'autre part, à la suite des expériences faites, en particulier par Marco Almagia, on a reconnu au cartilage la propriété de fixer à l'état cristallin, et en proportion considérable, l'urate de soude lorsqu'il se trouve en présence de dissolutions étendues de ce sel. Or nous savons que le sang du gouteux sert de véhicule à des quantités souvent importantes d'acide urique et d'urates, réalisant ainsi dans l'organisme les conditions de l'expérience faite *in vitro*, et cela d'autant mieux que l'acide thyminique n'intervient pas.

Si donc nous rapprochons ces deux faits, à savoir : d'une part, la propriété dont jouit le cartilage de fixer l'acide urique, et, d'autre part, l'absence en lui d'un principe destructeur de ce même corps, nous ne pourrions évidemment pas trouver là l'explication de la formation de dépôts d'urates chez le gouteux, mais peut-être est-il possible d'y voir la cause de leur lieu d'élection dans le cartilage à l'exclusion des autres tissus. Et, si comme nous l'espérons, de nouvelles expériences viennent confirmer nos recherches, nous serions heureux, à

défaut d'avoir pu fournir une explication plausible de la formation des dépôts d'urate dans l'organisme gouteux, d'avoir contribué pour une modeste part à expliquer leur prédilection pour le cartilage.

CONCLUSIONS

1° L'acide urique résulte, dans l'organisme, de l'oxydation des bases puriques qui proviennent elles-mêmes de la désintégration des nucléoprotéides, par une double origine endogène et exogène.

2° Il se forme simultanément de l'acide thyminique qui augmente la solubilité de l'acide urique, facilite ainsi sa circulation dans le sang, mais empêche partiellement sa précipitation par les réactifs.

3° L'acide urique existe dans le sang et dans tous les organes.

4° Ceux-ci sont susceptibles, à des degrés divers, de transformer les bases puriques en acide urique, sous l'influence combinée de deux ferments, l'un hydrolysant et l'autre oxydant.

5° Chez l'homme sain, l'excrétion urique ne saurait s'abaisser au-dessous d'un minimum qui varie très peu avec les différents sujets. Les variations observées dans cette excrétion, résultent des variations dans la quantité de purines ingérées.

6° Toutes les affections dans lesquelles la destruction cellulaire est augmentée s'accompagnent d'une augmentation parallèle de l'excrétion urique.

7° Différents organes ont la propriété de détruire

l'acide urique en même temps que celle de le former. Cette propriété est due vraisemblablement à un ferment qui n'a pas été isolé à l'état de pureté, mais dont on peut obtenir des solutions actives. On le désigne, suivant les auteurs, sous le nom de *ferment uricolytique* ou *d'uricase*.

8° Le rein, le foie et le muscle possèdent plus spécialement cette propriété destructive vis-à-vis de l'acide urique.

9° Le cartilage n'a pas le pouvoir de détruire l'acide urique, mais il possède celui de le fixer.

10° C'est probablement au concours de ces deux propriétés qu'est dû, chez le goutteux, le phénomène de la formation de dépôts uratiques dans les cartilages articulaires plutôt que dans les autres organes.

Vu : le Président de la thèse,

ROGER

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu, et permis d'imprimer :

Pour le Vice-Recteur :

L'Inspecteur de l'Académie

GALLOUÉDEC

BIBLIOGRAPHIE

Almagia (Marco). — Zur Lehre vom Harnsäure stoffwechsel. Über die Zersetzung der Harnsäure durch die organe des säugetiers. Hofmeisters Beiträge. Vol. VII, p. 459-463.

— Über des absorptions der knorpelsubstanz für Harnsäure. Hofmeisters Beiträge, vol. VII, p. 466-472.

Arthur. — Eléments de Chimie physiologique. Paris, Masson, 1903.

— Eléments de Physiologie. Paris, Masson, 1906.

Battelli et *Stern*. — Untersuchungen über die urikase in den Tiergeweben. Biochem. Zeits., vol. XIX, fasc. 2, 3, 4, 5, p. 219-253.

Bechhold et *Ziegler*. — Vostudien über gicht. Biochem. Zeits., vol., XX, fasc. 3, 4, 5, p. 189-214.

Behal (Auguste). — Traité de Chimie organique.

Behal et *Valeur*. — Traité de Chimie organique (1909).

Berthelot et *Jungfleisch*. — Traité de Chimie organique.

Biberfeld et *Schmidt*. — Über den Resorptionsweg der purinkörper. Zeitschrift für physiologische Chemie. vol. LX, fasc. 3 et 4, p. 292-297.

Breton. — Sur l'acide thyminique. Presse médicale, 4 avril 1905.

Cazeneuve. — Sur l'excrétion de l'acide urique chez les oiseaux. Compte rendu de la Soc. de Biolog., 1881, vol. XCIII, p. 1155.

Ciaccio (C.). — Sur la localisation des corps puriniques dans les organes des vertébrés en conditions normales et en conditions pathologiques. Arch. Ital. de Biolo., 1909, t. II, fasc. 1, p. 30.

Desfosses (P.). — Les Ions et la thérapeutique. Revue gén. des Sciences, 30 mars 1907.

Desgrez et *Ayrignac*. — De l'influence du régime alimentaire sur la valeur des coefficients urologiques. C. R. Acad. Sc. Paris, 24 avril 1906.

Duhamel. — L'Acide thyminique (Solurool) dans la Thérapeutique des Maladies goutteuses. Thèse, de Paris. Vigot 1909.

Fauvel (P.). — Physiologie de l'Acide urique. Paris, Masson, 1907.

Fenner (Robert.) — L'acide urique, son élimination mise en lumière d'après les recherches récentes. The Lancet, juillet 1905.

— Sur le rôle de l'acide thyminique dans l'élimination de l'acide urique. Annales des Laboratoires Clin., avril 1909, extrait de The Lancet, 19 décembre 1908.

Fischer (Emil). — Synthesen in der Puringruppe. Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft, 1899, Bd. XXXII, S. 432.

Gautier (A.). — La Chimie de la Cellule vivante. Paris, Masson, 1898.

Gérard. — Traité des Urines. Paris, Vigot, 1903.

Haig. — Uric acid as a factor in the causation of disease. 6^e édition. London, Churchill, 1903.

Hall (Walker). — The purin bodies of food stuffs, 2^e édition. London, Shenat and Hughes, 1903.

Hess et *Schmoll*. — Ueber die Besuchnungen der Eiweissund Paranucleinsubstanzen der Nahrung zur Alloxyr. Körperausscheidung im Harn. Archiv. für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Vol. XXXVII, p. 243.

His. — Die Ausscheidung von Harnsäure im Urin der Gicht-
kranken. Archiv. für klinische. Medecine. Bd.
LXV, S. 156.

Hönes. — Harnsäure in unserer Nahrung. Vegetarische Werte,
23 nov. 1905. Leipzig.

Horbaczewski. — Untersuchungen über die Entstehung der
Harnsäure im Säugetier-Organismus. Monatsh. f.
Chemie, 1899, Bd. X, p. 624.

Kennaway. — The effects of muscular work upon the excretion
of endogenous purines. Journ. of physiology, n° 1,
30 décembre 1908.

Kossa (J.). — Die quantitative Bestimmung der Harnsäure im
Vogelham. Zeitschrift für Physiologische Chemie,
vol. XLVII, fasc. 1, p. 1-5.

Kossel (A.). — Ueber Nucleinsäure. Centralblatt für die medi-
zinischen Wissenschaften 1893, Bd. XXXI, S. 496.
Dubois' Archiv. 1893. S. 157; 1894, S. 194.

Kossel et Neumann. — Ueber Nucleinsäure und Thyminsäure.
Zeitschrift für physiologische Chemie, 1898, Bd.
XXII, S. 74.

Labbé et Morchoisne. — Elimination des composés xantho-
uriques chez les sujets sains. C. R. Soc. de Biologie,
4 février 1905.

Labbé (Henri) et Furet. — Influence de la qualité et de la
quantité des régimes albuminoïdes sur les élimina-
tions d'acide urique et composés xanthiques chez
l'homme normal. C. R. Soc. Biologie, 28 juillet
1906.

Labbé (Henri). — La Diathèse urique. Paris, Baillière, 1908.

Lagrange. — Physiologie des Exercices du Corps. Paris. Alcan,
1896.

Lambling. — Influence de l'alimentation sur l'excrétion de
l'acide urique à l'état normal chez le goutteux. Rev.
gén. des Sciences, 15 juin 1904.

Maudel (Arthur R.). — Xanthin as a cause of fever and its
Legros.

- neutralization by salicylates. American Journ. of Physiology. Vol. XX, n° 111, pp. 439-444.
- Minhowski*. — Die Gicht. Wien., 1903.
- Ueber den Einfluss der Leber-Extirpation auf den stoffwechsel. Arch. für Exper. Pathol. und Pharmakologie. V. XXI, p. 89.
- Mouneyrat*. — La purine et ses dérivés. Scienta. Paris, G. Naud 1904.
- Pfeiffer* (Wilhelm). — Zur Lehre vom Harnsäurestoffwechsel. Über die Zersetzung der Harnsäure durch menschliches nierengewebe. Hofmeisters Beiträge, vol. VII, p. 463-466.
- Roberts*. — On the chemistry and therapeutics of gout and uric acid gravel. London, 1892.
- Ronchèse*. — Méthode volumétrique de dosage de l'acide urique à l'aide d'une solution titrée d'iode. Journ. de Pharmacie et de Chimie, 1906, p. 336.
- Schittenhelm*. — Der Nucleinstoffwechsel und seine Ferment bei Mensch und Tier. Zeits für physiol. Chemie. Vol. XLVI, p. 354-370.
- Under die Harnsäurebildung und die Harnsäurezer- setzung in den Anszügen der Rinderorgane. Ein weiterer Beitrag Zür Kenntniss der Ferments des Nucleinstofwechsels. Zeits. f. physiol. Chemie. Vol. XLV, n°s 1 et 2, p. 121-151.
- Über das uricolytische Ferment. Zeits. f. physiol. Chemie. Vol. XLV, n°s 1 et 2, p. 161-168.
- Schmoll*. — The chemical origin of cell nuclei. American journ. of medical sciences, 1904.
- Sur la formation de l'acide urique dans la goutte et les causes de sa précipitation dans les tissus. Arch. génér. de Médecine, 27 septembre 1904.
- Smith* (Jérôme). — Furthen proofs of the origin of uric acid from nuclein compounds and derivatives. Journ. of Physiology. Vol. XXV, 1899.

- Walter*(Jones). — Ueber das Vorkommen der Guanase im der Reindermilz und ihr Fehlen in der Milz des Schweines. Zeits. f. phys. Chemie. Vol. XLV, nos 1 et 2, p. 84-91.
- Weintraud*. — Ueber den Einfluss des Nucleines der Nahrung auf die Harnsäurebildung. Berliner klinik. Wochenschrift, p. 405, 1893.
- Wiechowski*. — Sur la décomposabilité de l'acide urique dans l'organisme humain. Arch. f. exper. Patholog. 1909, vol. LX, p. 185.
- Wiener*. — Ueber Synthetische Bildung von Harnsäure im Thierkörper Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie, Bd. IV, p. 42, 1902.
- Zucker* (Alfred). — Theorie and Praxis in der Gicht therapie. Therapeutische Monatsheft, nov. 1905.

